

SS PN=JP 57004914  
S3 1 PN=JP 57004914  
T 3/5/ALL

3/5/1  
IALOG(R)File 351:DERWENT WPI  
c)1995 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

03207451 WPI Acc No: 81-68004D/38  
RAM Acc No: C81-D68004

Solubilising difficulty soluble pharmaceuticals in water as their  
complexes with dimethyl beta cyclodextrin

atent Assignee: (CHIN ) CHINOIN GYOGYSZER

umber of Patents: 007

atent Family:

CC Number	Kind	Date	Week	
BE 888736	A	810828	8138	(Basic)
FR 2484252	A	811218	8204	
JP 57004914	A	820111	8207	
DE 3118218	A	820422	8217	
HU T24163	A	821228	8304	
AT 8102047	A	831015	8346	
CH 661517	A	870731	8733	

riority Data (CC No Date): HU 801141 (800509)

bstract (Basic): Prodn. of aq. solns. of biologically-active organic cpds.

(I) insoluble or sparingly soluble in water, comprises dissolving them  
in an aq. soln. contg. 1-8 moles, per mole (I), of  
dimethyl-beta-cyclodextrin (II) having of mean degree of methyl  
substitution of 14. Esp. heptakis-(2,6-di-O-methyl)- beta -cyclodextrin  
(IIa) is used. Pref. (I) are fat-soluble vitamins, steroid hormones,

prostaglandins or local anaesthetics. Soluble inclusion complexes of  
(I) and (II) are claimed as new.

Complexes with (II) have solubility two orders of magnitude  
greater than those formed from unsubstd. cyclodextrins, and a wide  
variety of pharmaceuticals can be solubilised. The solns. are suitable  
for enteral, parenteral or topical use and in some cases have a  
longer-lasting effect (esp. important for local anaesthetics since the  
use of adrenaline can then be avoided). (28pp)

ile Segment: CPI

erwent Class: A96; B04; B07;

nt Pat Class: A61K-000/00; B01F-000/00; A61K-009/08; A61K-047/00;

C07C-103/50; C07C-177/00; C08B-037/16; A61K-031/56; A61K-045/08;

C07J-001/00; C08L-005/16; A61K-037/24; B01F-001/00; A61K-031/00

annual Codes (CPI/A-N): A10-E08C; A12-V01; B01-C02; B01-C06; B01-D01; B03-L  
; B04-B02E; B04-C02; B12-C02; B12-M10

lasdoc Key Serials: 0231; 1989; 2002; 2013; 2022; 2198; 2207; 2336; 2378;  
2509; 2575; 2766; 2840

olymer Fragment Codes (AM):

\*101\* 011 04- 231 240 250 259 359 392 398 427 525 532 537 57- 633 645  
724 725 726

hemical Fragment Codes (M1):

\*01\* H521 H581 M423 M431 M782 M903 R023 V722

\*22\* M431 M782 M903 R023 V622

hemical Fragment Codes (M2):

\*02\* D014 D022 D601 G013 G100 H2 H211 H5 H541 H6 H602 H641 H8 J0 J012  
J1 J171 J3 J331 M210 M211 M240 M272 M281 M311 M321 M342 M372 M391 M412  
M431 M511 M520 M531 M540 M782 M903 M910 R023

\*09\* G031 G036 G039 G060 G563 G640 H4 H401 H461 H7 H720 H724 H8 M1 M126  
M134 M210 M211 M222 M232 M240 M282 M311 M312 M321 M332 M341 M342 M344  
M415 M431 M510 M520 M530 M542 M782 M903 M910 R023 V0 V340

\*10\* G036 G038 G562 H4 H401 H481 H7 H725 H8 M210 M211 M240 M283 M316  
M321 M333 M342 M373 M391 M415 M431 M510 M520 M530 M541 M782 M903 M910  
R023 V0 V310

\*11\* G036 G038 G562 H7 H725 J0 J011 J2 J271 M210 M211 M240 M262 M281  
M283 M316 M321 M333 M342 M373 M391 M415 M431 M510 M520 M530 M541 M782  
M903 M910 R023 V0 V310

\*12\* F012 F013 F014 F015 F019 F541 F710 H1 H100 H121 H4 H401 H481 H8 K0  
L7 L721 L9 L943 M210 M211 M240 M282 M311 M312 M321 M332 M342 M373 M392  
M413 M431 M510 M522 M530 M540 M640 M782 M903 M910 R023 V0 V321

\*13\* B615 B701 B713 B720 B815 B831 D011 D013 D023 E270 H1 H181 H2 H201  
H4 H403 H483 H8 J5 J522 K0 L8 L812 L821 L833 L834 L9 L910 M210 M211

M630 M782 M903 M910 R023 V0 V322  
 \*14\* F012 F013 F014 F015 F432 H4 H402 H482 H8 J5 J521 M210 M211 M240  
 M281 M311 M322 M342 M373 M392 M413 M431 M510 M521 M530 M540 M782 M903  
 M910 R023 V0 V323  
 \*15\* F012 F013 F014 F015 F113 H4 H403 H421 H482 H8 J5 J522 K0 L8 L818  
 L821 L832 L9 L942 L960 M280 M312 M321 M332 M343 M373 M391 M413 M431  
 M510 M521 M530 M540 M782 M903 M910 R023 V0 V330  
 \*16\* F013 F431 J0 J011 J3 J311 M280 M320 M413 M431 M510 M521 M530 M540  
 M782 M903 M910 R023  
 \*17\* G014 G100 H1 H103 H181 J0 J011 J3 J341 M210 M211 M212 M240 M273  
 M282 M311 M321 M342 M349 M381 M391 M414 M431 M510 M520 M531 M540 M782  
 M903 M910 R023  
 \*20\* D013 D016 D025 D120 J0 J011 J2 J221 M210 M225 M232 M240 M262 M281  
 M283 M320 M412 M431 M511 M520 M530 M540 M782 M903 R023 V0 V350  
 \*21\* F011 F012 F433 G014 G100 H1 H181 H2 H201 J0 J011 J3 J311 M1 M123  
 M136 M210 M211 M214 M231 M240 M273 M281 M282 M320 M413 M431 M510 M521  
 M531 M540 M782 M903 R023

Chemical Fragment Codes (M5) :

\*03\* M431 M782 M903 M910 R023 S000 S131 S132 S133 S134 S142 S303 S312  
 S314 S317 S500 S512 S514 S800 S803 S833 T100 T117 T131 T132 T138 T142  
 U500 U501 V402  
 \*04\* M431 M782 M903 M910 R023 S004 S132 S133 S134 S142 S217 S311 S317  
 S511 S517 S521 S603 S620 U520  
 \*05\* M431 M782 M903 M910 R023 S004 S132 S133 S134 S142 S143 S603 S617  
 U500 U501  
 \*06\* M431 M782 M903 M910 R023 S001 S003 S005 S030 S033 S050 S132 S133  
 S134 S142 S143 S503 S617 U500 U501  
 \*07\* M431 M782 M903 M910 R023 S004 S132 S133 S134 S142 S143 S217 S317  
 S517 S603 T817 U017 U030 U500 U502  
 \*08\* M431 M782 M903 M910 R023 S004 S132 S133 S134 S142 S143 S317 S603  
 S620 U520 U521  
 \*18\* M431 M782 M903 M910 R023 S001 S004 S030 S132 S133 S134 S142 S217  
 S311 S317 S511 S517 S521 S603 S620 U520  
 \*19\* G023 G221 L9 L951 M210 M211 M240 M281 M320 M414 M431 M510 M520  
 M531 M540 M782 M903 M910 R023  
 \*23\* M431 M782 M903 R023 S004 S132 S133 S134 S142 S143 S216 S217 S317  
 S517 S521 S603 S620 S717 S730 S735 S736 T816 U016 U030 U521  
 \*24\* M431 M782 M903 R023 S000 S131 S132 S133 S134 S142 S303 S312 S314  
 S317 S500 S512 S514 S700 S730 S735 S736 S800 S803 S833 T100 T117 T131  
 T132 T138 T142 U500 U501  
 \*25\* M431 M782 M903 R023 S004 S113 S132 S133 S134 S142 S143 S317 S517  
 S603 U500 U501

ing Index Numbers: 01391

erwent Registry Numbers: 0011-U; 0012-U; 0035-U; 0069-U; 0076-U; 0145-U;  
 0155-U; 0158-U; 0185-U; 0237-U; 0252-U; 0276-U; 0282-U; 0678-U; 1085-U;  
 1117-U; 1157-U; 2018-U

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—4914

⑪ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 9/10

識別記号

庁内整理番号  
7057—4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)1月11日

発明の数 5  
審査請求 未請求

(全 10 頁)

⑭ 水に不溶性または難溶性化合物の水溶液の製造方法

⑮ 特 願 昭56—70039

⑯ 出 願 昭56(1981)5月9日

優先権主張 ⑰ 1980年5月9日 ⑱ ハンガリー (HU) ⑲ 2251/1141/80

⑳ 発 明 者 ヨゼフ・スゼユトリ  
ハンガリア国ブダペスト・エンドロデイ・エス・ユー38—40

㉑ 発 明 者 エバ・ボラ・ゲブ・プスズタイ  
ハンガリア国ブダペスト・スゼ

㉒ 発 明 者 ムロヘギイ・ユー23—エイ  
アグネス・スタドレル・ゲブ・スザボ  
ハンガリア国ブダペスト・ネブスタディオ・ユー18  
㉓ 出 願 人 キノイン・ギオギスゼル・エス・ベギエスゼチ・テルメケク・ギヤラ・アール・テイー  
ハンガリア国ブダペスト4ト・ウトカ1—5

㉔ 代 理 人 弁理士 浅村皓 外4名

明細書の浄書(内容に変更なし)

明 細 書

1. 発明の名称

水に不溶性または難溶性化合物の水溶液の製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 溶解すべき化合物 1 モルを、メチル基に関する平均置換度 1.4 のジメチル-β-シクロデキストリン 1~8 モルの水溶液に溶解することを特徴とする水に不溶性または難溶性の、生物学的に活性な有機化合物の水溶液の製造方法。

(2) 平均置換度 1.4 のジメチル-β-シクロデキストリンとしてヘプタキス-(2, 6-ジ-オ-メチル)-β-シクロデキストリンを用いる特許請求の範囲第 1 項記載の製造方法。

(3) 水に不溶性または難溶性の、生物学的に活性な有機化合物として脂溶性ビタミンを用い、脂溶性ビタミンの水溶液を製造する特許請求の範囲第 1 項または第 2 項記載の製造方法。

(4) 脂溶性ビタミンとしてビタミン-A を用いる特許請求の範囲第 3 項記載の製造方法。

(5) 脂溶性ビタミンとしてビタミン-B を用いる特許請求の範囲第 3 項記載の製造方法。

(6) 脂溶性ビタミンとしてビタミン-D を用いる特許請求の範囲第 3 項記載の製造方法。

(7) 脂溶性ビタミンとしてビタミン-E を用いる特許請求の範囲第 3 項記載の製造方法。

(8) 水に不溶性または難溶性の、生物学的に活性な有機化合物としてステロイドホルモンを用い、ステロイドホルモンの水溶液を製造する特許請求の範囲第 1 項または第 2 項記載の製造方法。

(9) ステロイドホルモンとして(3β, 4β)-3-[(10-2, 6-ジデソキシ-β-D-リボ-ヘキソピラノキシル-<1→4>-2, 6-ジデソキシ-β-D-リボ-ヘキソピラノシル)-<1→4>-2, 6-ジデソキシ-β-D-リボ-ヘキソピラノシル)-オキシ]-14-ヒドロキシ-カルダ-20(22)-エノリドを用いる特許請求の範囲第 8 項記載の製造方法。

(10) ステロイドホルモンとして(3β, 5β, 12β)-3-[(10-β-D-グルコピラノシ

ル- $\langle 1 \rightarrow 4 \rangle$ -0-3-0-アセチル-2,6-ジデソキシ- $\beta$ -D-リボ-ヘキソピラノシル- $\langle 1 \rightarrow 4 \rangle$ -0-2,6-ジデソキシ- $\beta$ -D-リボ-ヘキソピラノシル- $\langle 1 \rightarrow 4 \rangle$ -2,6-ジデソキシ- $\beta$ -D-リボ-ヘキソピラノシル)-オキシ)-12,14-ジヒドロキシ-カルダ-20(22)-エノリドを用いる特許請求の範囲第8項記載の製造方法。

(11) ステロイドホルモンとして(17 $\beta$ )-17-ヒドロキシエストラー-4-エン-3-オンを用いる特許請求の範囲第8項記載の製造方法。

(12) ステロイドホルモンとして11,17,21-トリヒドロキシ-プレグナ-4-エン-3,20-ジオンを用いる特許請求の範囲第8項記載の製造方法。

(13) ステロイドホルモンとしてメチルセコジンをを用いる特許請求の範囲第8項記載の製造方法。

(14) ステロイドホルモンとしてアンドロスター-4-エン-3,17-ジオンを用いる特許請求の範囲第8項記載の製造方法。

(15) ステロイドホルモンとして(17 $\beta$ )エストラー-1,3,5(10)-トリエン-3,17-ジオール-3-ベンゾエートを用いる特許請求の範囲第8項記載の製造方法。

(16) ステロイドホルモンとして17,21-ジヒドロキシ-プレグナ-4-エン-3,20-ジオン-17-アセテートを用いる特許請求の範囲第8項記載の製造方法。

(17) ステロイドホルモンとして17,21-ジヒドロキシ-プレグナ-4-エン-3,20-ジオンを用いる特許請求の範囲第8項記載の製造方法。

(18) ステロイドホルモンとして17 $\beta$ -ヒドロキシ-17-メチル-アンドロスター-4-エン-3-オンを用いる特許請求の範囲第8項記載の製造方法。

(19) ステロイドホルモンとしてプレグナ-4-エン-3,20-ジオンを用いる特許請求の範囲第8項記載の製造方法。

(20) ステロイドホルモンとして3 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-トリアセトキシ-プレグナ-5-エン-20

-オンを用いる特許請求の範囲第8項記載の製造方法。

(21) ステロイドホルモンとして3 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-トリヒドロキシ-プレグナ-5-エン-20-オン-21-アセテートを用いる特許請求の範囲第8項記載の製造方法。

(22) ステロイドホルモンとして17 $\alpha$ ,21-ジヒドロキシ-16 $\alpha$ -メチル-プレグナ-4-エン-3,20-ジオンを用いる特許請求の範囲第8項記載の製造方法。

(23) 非水溶性または難水溶性の、生物学的に活性な有機化合物としてプロスタノイドを用い、プロスタノイドの水溶液を製造する特許請求の範囲第1項または第2項記載の製造方法。

(24) プロスタノイドとして  $PGI_2$ -エチルエステルを用いる特許請求の範囲第23項記載の製造方法。

(25) 水に不溶性または難溶性の、生物学的に活性な有機化合物として局所麻酔剤を用い、局所麻酔剤の水溶液を製造する特許請求の範囲第1項また

は第2項記載の製造方法。

(26) 局所麻酔剤として2-(ジエチルアミノ)-N-(2,6-ジメチルフエニル)-アセトアミドを用いる特許請求の範囲第25項記載の製造方法。

(27) 局所麻酔剤として1-プチル-N-(2,6-ジメチルフエニル)-2-ピペリジン-カルボキシアミドを用いる特許請求の範囲第25項記載の製造方法。

(28) 水に不溶性または難溶性の、生物学的に活性な有機化合物として、1-(p-クロロベンジル)-2-メチル-5-メトキシ-インドール-3-イル酢酸を用い、1-(p-クロロベンジル)-2-メチル-5-メトキシ-インドール-3-イル酢酸の水溶液を製造する特許請求の範囲第1項または第2項記載の製造方法。

(29) 特許請求の範囲第1項または第2項により製造される水に不溶性または難溶性の、生物学的に活性な化合物の水溶液に、医薬製剤に常用される補助剤および/または添加剤を同時に加えて治療

的に使用できる製剤とすることを特徴とする有効成分を水に溶解した形で含有する医薬製剤を製造する特許請求の範囲第1項から第2項までに記載の方法の応用。

例 水に不溶性または難溶性の、生物学的に活性な有機化合物と平均置換度1.4のジメチル- $\beta$ -シクロデキストリンとの水溶性包接複合体。

例 水に不溶性または難溶性の、生物学的に活性な有機化合物とヘプタキス-(2,6-ジ-0-メチル)- $\beta$ -シクロデキストリンとの水溶性包接複合体。

例 生物学的に活性な有機化合物として水に不溶性または難溶性のビタミン、ステロイドホルモン、プロスタノイドまたは局所麻酔剤を含有する特許請求の範囲第30項または第31項記載の水溶性包接複合体。

例 特許請求の範囲第30項から第32項までに記載の水溶性包接複合体の水溶液。

例 特許請求の範囲第30項から第32項までに記載の水溶性包接複合体の水溶液を含有する経口

する場合も多い。このような場合、たとえば局所麻酔剤では、望ましい効果は過量投与によつてのみ達成されるという結果になる。しかしながら、その結果、活性物質の副作用が増大するばかりか、活性物質の増量による望ましくない変化、たとえば血管収縮障害を生じ、新たな副作用も発現する。しかしまた、生物学的に活性な化合物の多く、たとえば大部分のステロイドは塩形成に適当な基をもたず、上述の方法も一般的に利用できるものではない。このような化合物については、二塩基性の有機カルボン酸を置換させ、遊離のカルボキシ基を公知方法で塩に導くという方法による活性物質の水溶化も試みられている。しかしこの方法が応用できる場合は限られているし、また活性物質自体に悪影響がでる場合もある。上述の方法が応用できない活性物質、たとえば脂溶性ビタミンは油性懸液の形で非経口的に投与されている。しかし、油性懸液の注射が投与部位に破壊的な組織変性を生じることがよく知られている。

以上詳述したように、水に不溶性または難溶性

投与用または非経口投与用に使用できる医薬製剤。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は、水に不溶性または難溶性の、生物学的に活性な有機化合物の水溶液の製造方法、ならびその溶液の作用持続時間を変化させる方法に関する。

生物学的に活性な有機化合物の大部分は水に不溶性または難溶性である。このような場合、この種の有機化合物の注射用製剤を製造することは不可能である。使用する生物学的に活性な有機化合物が酸性または塩基性の基たとえばカルボキシル、スルホン酸、一級、二級もしくは三級アミノ基をもつ場合、塩の形成がこの問題の解決になる場合もあることはある。しかしながら、塩の生成に与つた塩の不当に強い酸性または塩基性により、あるいはイオン型となつた分子の安定性が不十分のために離点を生じる場合が多い。前者の場合、水溶液は望ましい中性溶液とは異なる反応を示し、後者の場合は溶液の保存性が著しく低下する。塩の形成により活性物質の組織内輸送速度が低下す

の、生物学的に活性な有機化合物の水溶液の製造に、一般的に使用できる満足な方法は知られていないのが現状である。

治療分野においては、脂溶性の活性物質をそのまま水溶液にした製剤として投与できるように古くから努力が払われてきた。すなわち、活性物質を水溶液にすれば吸収が改善され、また油性担体によつて生じる副作用を解消できるからである。

本発明は、水に対して不溶性または難溶性の有機化合物を、平均置換度1.4のジメチル- $\beta$ -シクロデキストリン1~8モル(溶解すべき化合物1モルに対し)の水溶液に溶解することにより、水に不溶性または難溶性の、生物学的に活性な有機化合物の安定な、治療的に有利に使用できる水溶液を製造できることを発見し完成されたものである。

シクロデキストリン水溶液に他の物質を溶解した場合、その分子が少なくとも部分的に非極性であり、その分子またはその側鎖の直径がシクロデキストリン分子の中空空間の直径よりも小であれ



ば、水和性の低い非極性分子部分は同様に非極性なシクロデキストリンの中空空間に入り込む傾向がある。

このようにして生じた包接複合体は、遊離のシクロデキストリン自身よりも水に溶け難いという特性がある〔Chem. Ber., 90, 2561~2573 (1957)〕。しかも、 $\beta$ -シクロデキストリン自身の水溶性は室温でわずか1.8 g/100 mlであり、上述の方法で形成させた包接複合体は、 $\beta$ -シクロデキストリンの水溶液から結晶の形で析出してしまふ場合が多い。すなわち $\beta$ -シクロデキストリンで形成される包接複合体は水溶性が低く、注射用製剤としては使用できない。また、シクロデキストリンは経口的使用では全く毒性を示さないが、腹腔内、静脈内、筋肉内または皮下投与では腎に対して毒性作用を示すことが知られている〔Amer. J. Pathol., 83, 367 (1976)〕。

本発明は、 $\beta$ -シクロデキストリンを部分メチル化すると、非置換 $\beta$ -シクロデキストリンに比し、ほぼ2オーダー水溶性が増大し、しかもこの

$\beta$ -シクロデキストリンの部分メチル化誘導体も包接複合体を形成しやすいこと〔Carbonhydrate Research, 76, 59 (1979)参照〕に基づいている。包接複合体の形成は非置換 $\beta$ -シクロデキストリンの場合と類似の原理によるものである〔Advances in Catalysis, 23, 209 (1973)〕。

「部分メチル化 $\beta$ -シクロデキストリン」の語は、各シクロデキストリン分子が1~20個のメチル基によつて置換された $\beta$ -シクロデキストリンのメチル化誘導体を意味する。この種の部分メチル化シクロデキストリン誘導体としては、とくに各シクロデキストリン分子が平均7個のメチル基をもつモノメチル誘導体および平均14個のメチル基をもつジメチル誘導体を挙げることができる。この種の部分メチル化 $\beta$ -シクロデキストリン誘導体はメチル基についての置換度で呼ばれることがある。

シクロデキストリンのメチル化誘導体の製造方法についてはすでに多くの方法が報告されている。

$\alpha$ -シクロデキストリンの完全メチル化には Muskat のメチル化法(液体アンモニア中、金属カリウムの存在下)を利用でき、単一工程で結晶性のヘキサキス-(2,3,6-トリ-0-メチル)- $\alpha$ -シクロデキストリンが得られる〔Ber. 69, 2041 (1936)〕。 $\beta$ -シクロデキストリンの場合は同一の方法を18回繰り返した場合にのみ、完全メチル化された、21個のメチル基を有する誘導体を得られる。Kuhn のメチル化方法の特殊な方式(ジメチルホルムアミド中、酸化バリウムの存在下にヨウ化メチルを使用)によれば $\alpha$ -および $\beta$ -シクロデキストリンいずれも完全にメチル化される〔Tetrahedron 24, 803 (1968)〕。同じ報告に、Kuhn のメチル化方法の別の変法(ジメチルホルムアミドとジメチルスルホキシドの1:1混合物中、酸化バリウムと水酸化バリウムの存在下にジメチル硫酸を使用)も記載されている。この方法によれば、結晶性のヘキサキス-(2,6-ジ-0-メチル)- $\alpha$ -シクロデキストリンおよびヘプタキス-

(2,6-ジ-0-メチル)- $\beta$ -シクロデキストリンが製造される。

シクロデキストリンのモノメチル誘導体の製造、とくにヘプタキス-(3-0-メチル)- $\beta$ -シクロデキストリンおよびヘプタキス-(2-0-メチル)- $\beta$ -シクロデキストリンの製造については、各種の段階的な全合成法が記載されている〔Bioorg. Chem., 5, 121 (1976)〕; Stürke, 28, 226 (1976)、Stürke, 26, 111 (1974)〕。その方法の特徴の大略を述べると、メチル化しない炭素原子は適当な置換基で保護し、かつ/またはメチル化反応を有機溶媒中、バリウムの塩の存在下に選択的に行うものである。メチル化完了後、メチル化中に保護していた炭素原子を遊離させて所望のモノメチル誘導体を得るものである。

上述の方法は特殊な(現状の)オリゴサッカライドの置換性や選択的部分置換についての研究を目的としたものである。選択的置換の実施は多くの場合(この場合も)、過置換生成物の製造より

も困難である。

これまで文献公知の部分メチル化または過メチル化シクロデキストリン誘導体の製法はすべて有機溶媒中でメチル化が行われ、いずれの場合も3位のヒドロキシル基の置換を避け、置換の選択性を保証するために有機溶媒中にバリウム塩を添加している。

トリメチル誘導体または各種のモノメチル誘導体の製造はこれまで理論的興味のみから行われていて、その複合体形成性について検討されているのはヘプタキス-(2,6-ジ- $\alpha$ -メチル)- $\beta$ -シクロデキストリンのみである(Carbohydrate Research, 76, 59 (1979))。

本発明の方法において、生物学的に活性な有機化合物を溶解するために使用できる平均置換度1.4のジメチル- $\beta$ -シクロデキストリンは各シクロデキストリン環に平均1.4個のメチル基を有するメチル化 $\beta$ -シクロデキストリンである。この生成物は均一な、純粋の同一分子からなる物質で、メチル化反応で得られた生成混合物の分別に

よって得られるものでもないが、各種のメチル化程度のシクロデキストリン環を含む混合生成物であつてもよい。シクロデキストリン環の平均置換度が1.4であればよい。メチル基は各グルコース単位に2個ずつで同様に分布していてもよいが、分布が不均一で、シクロデキストリン環は非置換、1,2または3個のメチル基置換グルコース単位からなつていてよい。ただし、平均メチル化度は7個のグルコース単位からなるシクロデキストリン環1個につき1.4個である。本明細書において「ジメチルシクロデキストリン」(化学構造を明確にしてはいない)の語は、平均置換度が1.4であり、多くの場合メチル基の分布が均一でないジメチル- $\beta$ -シクロデキストリンを示している。このようなジメチル- $\beta$ -シクロデキストリンは $\beta$ -シクロデキストリンの直接メチル化によつて製造できる。

本発明の方法によれば各種の、水に不溶性または難溶性の、生物学的に活性な有機化合物を水溶液にすることができる。すなわち各種の脂溶性ビ

タミン、たとえばビタミンA, D, EおよびK、各種のステロイド、たとえばヒドロコルチゾンまたは1,2-デヒドロコルチゾン、塩基としては水不溶性の局所麻酔剤たとえば2-(ジメチルアミノ-メチル)-1-エチル-シクロヘキシノン-ベンゾエートまたは2-(ジエチルアミノ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-アセトアミド、水不溶性プロスタノイデンたとえばPGF<sub>2 $\alpha$</sub> またはプロスタサイクリン、またその他の各種医薬たとえばインドメタシン(1-(*p*-クロロベンゾイル)-2-メチル-5-メトキシ-インドール-3-イル酢酸)またはアセチルサリチル酸の水溶液が製造できる。本発明の方法によつて水溶液にできる活性物質は、化学的に非毒性分子を有し、それがシクロデキストリン環の中空空間の内部に入り得るといふ本発明の目的に適した有機化合物であること、これのみが化学的な制限である。

本発明によれば、水に不溶性または難溶性の、生物学的に活性な有機化合物は以下のよりにして

水溶液にすることができる。すなわち、まずジメチル-シクロデキストリンを適当な性状の水たとえば生理的食塩水またはグルコース溶液に溶解し、この溶液から所望により(たとえば溶解する有機化合物が酸化されやすい場合は)酸素を除去し、この溶液に溶解する活性物質を加えて攪拌下に溶かす。この溶解操作は室温でもまた加温下たとえば35~50℃でも行うことができる。加温下では十分な溶解性が得られないので好ましくない場合が多い。ジメチル-シクロデキストリンおよびその複合体の溶解度は温度の上昇により低下する。この溶解度の低下は通常の場合と逆であるが、加熱溶液から析出した結晶性の沈殿は、冷却することによつて再び溶かすことができる。この現象は製剤の加熱滅菌時にも生じるが、可逆性があるので問題にならない。

本発明の方法によつて製造された生物学的に活性な有機化合物の水溶液はそれ自体公知の方法によつて、経腸的、非経口的、または局所的に使用できる医薬製剤に処方することができる。経口投

与用製剤、たとえば散剤また錠剤、非経口投与用製剤としては点滴用または注射用溶液、局所用包装、洗淨液、医薬パック等に製造できる。この種の医薬製剤の製造に際しては、慣用の賦形剤、希釈剤、安定剤、また所望により矯味剤、フレーバーを添加し、また慣用のpH調整剤または滲透圧調整剤を添加することができる。

本発明の方法により製造された水溶液はまた、遅くべきことに溶解した活性物質の作用持続時間を延長する場合があることも明らかにされた。これはとくに局所麻酔剤の場合に重要であり、活性物質のこの作用持続により、多くの副作用を生じるアドレナリンの使用を回避することができる。

次に本発明を以下の実施例によりさらに詳細に説明するが、実施例の記載は本発明の範囲を限定するものではない。

#### 例 1

ヘプタキス-(2,6-ジ-0-メチル)- $\beta$ -シクロデキストリン 10 g を 22°C で水 100 ml に溶解し、同温度で攪拌しながら、溶解すべき

ラナトサイドC	0.018	0.908	50.4
ノルテストステロン	0.031	1.47	47.4
ハイドロコチゾン	0.036	2.3	56.4
メチルセコジオン	0.0057	0.45	79.0
アンドロスター-4-エン-3,17-ジオン	0.0082	1.3	158.5
エストロン	0.003	0.475	158.33
ライヒシュタイン-8-17-アセテート	0.0111	1.9	171.17
メチルテストステロン	0.0071	1.37	193
ライヒシュタイン-8	0.006	1.7	283
プロゲステロン	0.0016	1.30	812.5
Prolac	0.001	1.025	1025
Monac	0.0008	0.91	1137.5
16 $\alpha$ -メチル-ライヒシュタイン-S	0.0011	1.37	1245.5

Prolac : 3 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-トリアセトキシ-5-プレグネン-20-オン

Monac : 3 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-トリヒドロキシ-5-プレグネン-20-オン-21-アセター

水に不溶または難溶の、生物学的活性を有する有機化合物を少量ずつ徐々に添加する。溶解すべき有機化合物の緩徐な添加は、添加した各小部分が完全に溶解するまで継続し、添加した部分とも早完全には溶解しなくなつたのちに、混合物をさらに2時間攪拌し、尹過し、溶解した生物学的に活性な化合物をスペクトロフォトメーターで定量する。対照としては、この溶解実験を同一の化合物について、シクロデキストリンを加えない純水を用いてくり返す。各種の生物学的に活性な化合物について上記両実験で得られた溶解度、ならびに溶解度の上昇を表わす  $S_2/S_1$  比を以下の第1表に示す。

第1表

化合物	溶 解 度		
	水	ジメチル-CD溶液	$S_2/S_1$
	g/100ml $S_1$	g/100ml $S_2$	
インドメサシン	0.0078	0.159	20.4
ジゴキシン	0.0272	2.22	81.6

#### 例 2

蒸留水 10 ml を恒温槽で 40°C に保持し、窒素雰囲気中、遮光下に、たえず攪拌しながらジメチル-シクロデキストリン 20 ml を溶解させる。数分間で澄明な溶液が得られる。次に結晶ビタミン-D<sub>3</sub> 1.0 mg を2回に分けて徐々に添加する。

3.5~4時間でビタミン-D<sub>3</sub> は完全に溶解する。

別に同じ濃度のビタミン-D<sub>3</sub> エタノール溶液を調製し、両溶液を波長 400~600 nm、光度 2900 ルックスの光線を34日間照射する。この光照射中、一定間隔で両溶液中のビタミン-D<sub>3</sub> 含量を比色定量する。得られた結果を第2表に示す。



第2表

日	ビタミン-D <sub>3</sub> 含量 (初期濃度に対する%)	
	96%エタノール中	0.2%ジメチルシクロデキストリン溶液中
0	100 %	100 %
2	77.2	97.0
6	65.3	85.3
9	45.8	83.5
11	33.2	80.2
15	10.0	75.0
20	0.0	48.8
34	0.0	48.3

第2表の結果は、ビタミン-D<sub>3</sub> の光に対する安定性はジメチル-シクロデキストリンと複合体を形成することによつて著しく上昇することを示している。

## 例3

蒸留水 10 ml に、例2に記載したと同じ条件でジメチル-シクロデキストリン 2.0 g を溶解し、この溶液に、結晶ビタミン-D<sub>3</sub> 100 mg を5部

加温して乾燥する。

得られた結晶性生成物ならびにヘプタキス-(2,6-ジ-0-メチル)-β-シクロデキストリンのX線回折図を作成する。特性反射角を、ビタミン-D<sub>3</sub> の相当する反射角と対比して、第3表に示す。

第3表

特性反射角 (2θ°)		
ヘプタキス-(2,6-ジ-0-メチル)-β-シクロデキストリン	包接複合体	ビタミン-D <sub>3</sub>
8.4	8.7	5.1
10.0	9.4	5.3
10.2	10.1	6.7
12.3	10.3	8.8
13.5	12.4	13.9
17.1	16.9	15.7
18.4	19.1	15.9
19.3	19.6	16.4
20.7	20.2	18.3
29.8	20.4および21.4	22.0

分に分けて各部分を一度に加えて溶解させる。ビタミン-D<sub>3</sub> の添加部分が完全に溶解したのちに次の部分を加えるようにする。この方法で澄明な溶液が得られる。この溶液を6カ月間日光下に放置する。ビタミン-D<sub>3</sub> 含量を比色法で測定したところ、6カ月後にもはじめのビタミン-D<sub>3</sub> 含量の85%が溶液中に存在することが明らかである。

上述の方法で調製したビタミンD<sub>3</sub> 溶液を真空中40℃で蒸発乾燥する。フィルム状の残留物が得られる。この残留物を粉末にする。この方法で安定なビタミン-D<sub>3</sub> 製剤が得られ、これは5~500 mlの水に溶けて澄明な液を与える。

## 例4

ヘプタキス-(2,6-ジ-0-メチル)-β-シクロデキストリン 2.0 g を溶かし、この溶液に例3と同様に結晶ビタミン-D<sub>3</sub> 100 mg を溶解する。次にこの溶液を60℃に加温し、結晶として析出したビタミン-D<sub>3</sub> とジメチル-シクロデキストリンの包接複合体を同温度で回収し、

## 例5

ヘプタキス-(2,6-ジ-0-メチル)-β-シクロデキストリン 253.2 mg (0.194 mmol) を1.8 mlの水に溶解し、ついで30℃で攪拌しながらPGI<sub>2</sub>-エチルエステル 28 mg (0.076 mmol) のジエチルエーテル 2 ml 溶液を加える。この溶液を室温まで冷却し、ついで常法により凍結乾燥する。254 mgの無定形白色粉末が得られる。この粉末はβ-シクロデキストリンとPGI<sub>2</sub>-エチルエステルから製造した包接複合体に比べ、水に対する溶解度は5倍である。この粉末をアンフルに充填し、アンフルを融閉して冷所に保存する。2カ月後、この製剤中の活性物質含量を測定したが、2カ月後の活性物質含量値の低下は5%以下である。複合体中の活性物質含量は以下の方法によつて測定した。すなわち、製剤をTris緩衝液に溶解し、この溶液を食塩で飽和し、ついでジエチルエーテルで抽出する。抽出液中に存在するPGI<sub>2</sub>-エチルエステルをシリル化し、シリル誘導体の量をガスクロマトグラフィーによつて測定

する。複合体中の  $\text{PGI}_2$  - エチルエステル含量は 10.0% である。

この複合体の血小板凝集阻害濃度は Born 法によれば 300  $\mu\text{g}/\text{ml}$  である。この活性は、複合体を溶解したのち 2 時間放置しても変化しない。これは  $\text{PGI}_2$  - エチルエステルが複合体の形成により著しく安定化されることを示している。また、経口的に使用した場合  $\beta$ -シクロデキストリンに認められる腎に対する障害作用がこの複合体形成に用いられたヘプタキス-(2,6-ジ-0-メチル)- $\beta$ -シクロデキストリンにはないことが、この生成物の大きな利点である。

#### 例 6

ジメチル-シクロデキストリン 0.3 g を 2  $\text{ml}$  の生理食塩水に溶解し、溶液の温度を恒温槽で 35  $^{\circ}\text{C}$  に保持し、ビタミン- $\text{E}_3$  5.2  $\mu\text{g}$  を少量ずつ加えて溶解させる。得られた溶液を滅菌ろ過してアンプルに充填する。この製品は注射用製剤として使用できる。

#### 例 7

シクロデキストリンの 10 重量% 溶液 2  $\text{ml}$  を酸素雰囲気中遮光下、酸素を除去し、攪拌しながらレチノールアセテート 34.4  $\mu\text{g}$  を何回にも分けて加えて溶解させる。レチノールアセテートの溶解には室温で約 3 時間を通す。得られた溶液を酸素雰囲気中で加温して滅菌する。加温時に析出した包接複合体は冷却すると再び溶解する。かくして得られた溶液は注射用製剤または経口投与用点滴剤として使用される。1 日用量は 15~30 滴である。

#### 例 9

ヘプタキス-(2,6-ジ-0-メチル)- $\beta$ -シクロデキストリンの 10 重量% 水溶液 2  $\text{ml}$  に、例 8 に記載した方法により 30  $^{\circ}\text{C}$  で、レチノールアセテート 34.4  $\mu\text{g}$ 、ついで  $\text{dl}$ - $\alpha$ -トコフェロールアセテート 5.0  $\mu\text{g}$  を攪拌下に溶解する。得られた溶液を真空中 35  $^{\circ}\text{C}$  で蒸発乾固し、フィルム状の残留物を粉末にし、アンプルに充填する。かくして得られた乾燥製剤は、任意の慣用の点滴用溶液に速やかに透明に溶解する。この製品は点滴用に使用される。

ヘプタキス-(2,6-ジ-0-メチル)- $\beta$ -シクロデキストリン 0.05 g を蒸留水 1  $\text{ml}$  に溶解し、この溶液に、酸素雰囲気中、遮光下に、レチノールアセテート(ビタミン- $\text{A}$ アセテート) 17.2  $\mu\text{g}$ 、ビタミン- $\text{D}_3$  25  $\mu\text{g}$  および  $\text{dl}$ - $\alpha$ -トコフェロールアセテート(ビタミン- $\text{E}$ アセテート) 4.0  $\mu\text{g}$  を加える。透明な溶液が得られ、これは経口的に投与される点滴剤として使用できる。

上記溶液にアノイリンクロリド塩酸塩(ビタミン- $\text{B}_1$  塩) 2  $\mu\text{g}$ 、リボフラビン-5'-リン酸エステルナトリウム塩(ビタミン- $\text{B}_2$  塩) 0.8  $\mu\text{g}$ 、ニコチンアミド(ビタミン- $\text{B}_3$ ) 30  $\mu\text{g}$ 、ピリドキシン塩酸塩(ビタミン- $\text{B}_6$  塩) 4  $\mu\text{g}$ 、ビタミン  $\text{C}$  100  $\mu\text{g}$  およびパントオール(ビタミン  $\text{B}_5$  の還元、アルコール型) 10  $\mu\text{g}$  を添加し、経口投与用複合ビタミン製剤を製造する。この製剤の 1 日用量は 3 回 5~10 滴である。

#### 例 8

ヘプタキス-(2,6-ジ-0-メチル)- $\beta$ -

#### 例 10

ヘプタキス-(2,6-ジ-0-メチル)- $\beta$ -シクロデキストリン 15 g を蒸留水 100  $\text{ml}$  に 25  $^{\circ}\text{C}$  で溶解し、この溶液に粉末リドカイン塩基〔2-(ジエチルアミノ)- $\text{N}$ -(2,6-ジメチルフェニル)-アセトアミド〕を加える。透明、安定な溶液が得られ、そのまま放置しても変化なく保存できる。溶解した活性成分は水で希釈しても析出しない。

#### 例 11

ヘプタキス-(2,6-ジ-0-メチル)- $\beta$ -シクロデキストリン 15 g を生理食塩水 95  $\text{ml}$  に溶解する。溶液の温度を恒温槽で 30  $^{\circ}\text{C}$  に保ち攪拌下にリドカイン塩基 1.0 g を加える。リドカインが溶解したのち、溶液の容量を生理食塩水で 100  $\text{ml}$  に調整する(製剤 A)。

別にリドカイン塩酸塩と生理食塩水から 100  $\text{ml}$  中に塩酸塩の形でリドカイン塩基として 1.0 g を含有する溶液を調製する(製剤 B)。

製剤 A および B をそれぞれ生理食塩水で希釈し

て0.25、0.50および0.75重量%の試験溶液を製造する。

上述のようにして製造した試験溶液を用いて以下の実験を行った。

ウサギの一方の眼に製剤A、同じ動物の他方の眼に製剤Bから製造した試験溶液を滴加した。両眼をイノシシの毛で刺激し、角膜反射の出現を経時的に記録した。10匹の動物で測定した反射値を時間に対し両軸対数グラフ用紙にプロットし、この方法で得られた直線から50%の反射を生じる時間を求め、これを指標として用いた。この $teff_{50}$ 値を第4表に示す。

第4表

濃度 %	$teff_{50}$		$teff_{50}$ の 変化 (%)
	製剤B 分(')秒(')	製剤A 分(')秒(')	
0.25	4' 54"	6' 36"	+34.69
0.50	11' 45"	18' 40"	+58.85
0.75	12' 10"	24' 40"	+102.73

この表のデータから、本発明の方法によつて製

造した溶液は同じ活性物質含量でも作用の持続時間が延長されることが明らかである。

## 例1.2

例1.1にしたがつて製造した製剤AおよびBを体重350~400gのモルモットについても皮下注射による皮膚試験を行った。試験1日前に動物の背部を脱毛した。各動物の背部の脊椎の右、左および前方、後方に、例1.1で製造した製剤AまたはBの希釈液0.1mlを皮下注射し、動物のその皮膚部分を標準的針刺によつて刺激した。動物の正常な疼痛反応（嘔鳴）は皮下にリドカインが貯留している注射部位に行つた針刺によりコントロールした。注射部位に行つた針刺に動物が疼痛反応を示すようになるまでの時間を記録した。結果を同様に両軸対数グラフ用紙にプロットし、50%の反射を生じる時間を求めた。これを第5表に示す。

第5表

濃度 %	$teff_{50}$ 値		$teff_{50}$ の 変化 %
	製剤B 分(')秒(')	製剤A 分(')秒(')	
0.50	19' 55"	31' 00"	+55.64
0.75	28' 10"	46' 45"	+65.97
1.00	38' 00"	60' 00"	+57.89

上表のデータは本発明の製剤では作用の持続時間が延長することを示している。

## 例1.3

例1.1にしたがつて製造した製剤AおよびBについてラットの伝導麻酔効果も検討した。尾のつけ根から1cmの距離の神経幹の右または左側に各0.15mlの溶液を注射した。尾部を電流（電圧20V、振動数100Hz）で刺激し、生じた痛みを尾を烈しく振つて回避する行動および嘔鳴によつて記録した。麻酔の持続時間を測定した結果は第6表に示すとおりである。

第6表

濃度 %	麻酔の持続時間		麻酔の延長 %
	製剤B 分	製剤A 分	
0.50	76	146	+92.10
0.75	117	215	+83.76
1.00	222	464	+109.0

上表のデータは本発明の方法によつて製造した溶液は活性物質の用量が同じでも作用が90~100%延長することを示している。

## 例1.4

ジメチル-シクロデキストリン9gを蒸留水60mlに溶解し、プロピカイン塩基〔1-プロピル-N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-ピペリジンカルボキシアミド〕を加える。安定、澄明な溶液が得られ、これから注射用溶液を製造できる。

## 例1.5

例1.4に記載した方法により、ジメチルシクロデキストリン150mg/mlおよびプロピカイン塩

は4.5mg/mlを含有する注射用溶液を製造し、滅菌する(製剤C)。

志願した被験者を4群に分け、第1群には製剤C、第2群には市販のプピパカイン塩酸塩注射液、第3群には2%リドカイン塩酸塩注射液、第4群には滅菌生理食塩水を試験溶液とし、0.2mlを前腕部に皮下注射した。注射後270分まで30分ごとに針刺により痛覚を検査した。この期間中、製剤Cで処置された被験者では試験の66%で痛覚を生じなかつた。この数字は生理食塩水処置被験者で20%、プピパカイン塩酸塩またはリドカイン塩酸塩処置被験者で38%であつた。

#### 例16

ヘプタキス-(2,6-ジ-0-メチル)- $\beta$ -シクロデキストリンの10重量%溶液2mlにハイドロコチゾン30mgを溶解する。この溶液を滅菌すると注射用製剤として使用できる。

#### 例17

ヘプタキス-(2,6-ジ-0-メチル)- $\beta$ -シクロデキストリン100mgを蒸留水1mlに溶

解し、ついで得られた溶液に30℃で、プレドニソロン25mgを少量ずつ徐々に加えて溶解する。得られた包膜複合体の水溶液を不活性気体中で加温して滅菌する。生成した安定な滅菌溶液は注射用製剤として使用できる。

代理人 浅 村 皓

### 手 続 補 正 書 (自発)

昭和56年6月18日

特許庁長官殿

#### 1. 事件の表示

昭和56年特許第70039号

#### 2. 発明の名称

水に不溶性または難溶性化合物の水溶液の製造方法

#### 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所

氏 名 キノイン ヤオギスゼル エス ペギエスゼチ  
(名 称) テルメクラ ギヤラ アール テイー

#### 4. 代 理 人

住 所

〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新 大 手 町 ビ ル デ ィ ン グ 3 3 1  
電 話 (211) 3 6 5 1 (代 表)

氏 名

(6669) 浅 村 皓

#### 5. 補正命令の日付

昭和 年 月 日

#### 6. 補正により増加する発明の数

#### 7. 補正の対象

明 細 書

#### 8. 補正の内容

別紙のとおり  
明細書の添書 (内容に変更なし)